

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 février 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/009843 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/426, 31/427, A61P 43/00, 27/02

[FR/FR]; Société par Actions simplifiée, 42, Rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02660

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : AUGUET, Michel [FR/FR]; 29, rue de la Butte de Rheim, F-91120 Palaiseau (FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

(22) Date de dépôt international : 25 juillet 2002 (25.07.2002)

(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,

[Suite sur la page suivante]

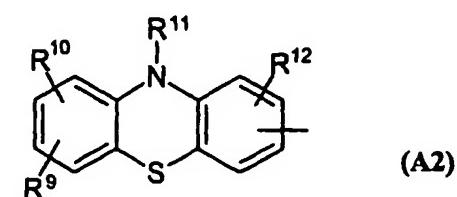
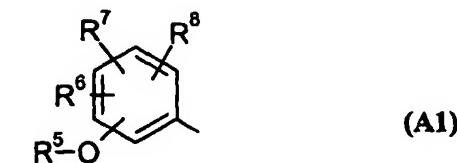
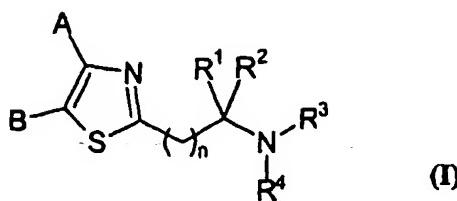
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/09979 26 juillet 2001 (26.07.2001) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

(54) Title: USE OF THIAZOLE DERIVATIVES FOR PREPARING A MEDICINE FOR PROTECTING MITOCHONDRIA

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE THIAZOLES POUR PREPARER UN MEDICAMENT DESTINE A PROTEGER LES MITHOCHONDRIES



WO 03/009843 A1

cloalkyle ; R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chainons ; peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à protéger les mitochondries, et en particulier un médicament destiné à prévenir ou à traiter la cirrhose du foie.

(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein: A represents one of the radicals in which R⁵ represents independently a hydrogen atom, or alkyl; R⁶, R⁷ and R⁸ independently represent a hydrogen atom, alkyl, cycloalkyl, hydroxy or alkoxy; R¹¹ represents a hydrogen atom of alkyl; and R⁹, R¹⁰ and R¹² independently represent a hydrogen atom, alkyl, hydroxy or alkoxy; B represents a hydrogen atom or alkyl; n represents an integer from 0 to 5; R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, alkyl or cycloalkyl; R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom or an alkyl radical, or R³ and R⁴ together form with the nitrogen atom which bears them a heterocycle optionally substituted comprising in all 1 to 2 heteroatoms and 5 to 7 members. Said compounds can be used for preparing a medicine for protecting mitochondria, and in particular a medicine for preventing or treating cirrhosis.

(57) Abrégé : Selon l'invention, les composés de formule générale (I), dans laquelle A représente l'un des radicaux dans lesquels R⁵ représente un atome d'hydrogène ou alkyle, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou alkyle et R⁹, R¹⁰ et R¹² représentent indépendamment un atome d'hydrogène, alkyle, hydroxy ou alkoxy ; B représente un atome d'hydrogène ou alkyle ; n représente un entier de 0 à 5 ; R¹ et R² représentent indépendamment un atome d'hydrogène, alkyle ou cycloalkyle ; R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle éventuellement substitué comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chainons ; peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à protéger les mitochondries, et en particulier un médicament destiné à prévenir ou à traiter la cirrhose du foie.



LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **États désignés (régional)** : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Utilisation de dérivés de thiazoles pour préparer un médicament destiné à protéger les mitochondries

La présente invention a pour objet l'utilisation des dérivés de thiazoles de formule générale (I) décrite plus loin pour préparer un médicament destiné à protéger les mitochondries, et en particulier un médicament destiné à prévenir ou à traiter la cirrhose du foie.

- 5 La demanderesse avait déjà décrit dans la demande de brevet PCT WO 01/26656 des dérivés de thiazoles, d'oxazoles et d'imidazoles inhibant la peroxydation lipidique et/ou les monoamine oxydases et/ou modulant les canaux sodiques. Ces propriétés confèrent à ces composés des applications thérapeutiques intéressantes comme, notamment, le traitement de maladies neurodégénératives ou de la douleur.
- 10 La demanderesse vient à présent de découvrir de façon surprenante que certains composés particuliers parmi ceux décrits dans la demande de brevet PCT WO 01/26656 possédaient en outre la faculté de protéger les mitochondries, ce qui leur ouvre de nouvelles applications thérapeutiques comme par exemple la prévention ou le traitement de la cirrhose du foie.
- 15 En effet, ces composés s'opposent au gonflement des mitochondries lorsqu'il est induit par des agents capables de faire chuter le potentiel de membrane mitochondrial. Il est maintenant bien établi que le gonflement des mitochondries est provoqué par une modification de la perméabilité de la membrane interne des mitochondries à des petites molécules de poids moléculaire supérieur à 1500 daltons. Ce phénomène appelé 20 perméabilité de transition consécutif à une chute de potentiel de la membrane est associé à l'ouverture irréversible d'un pore à haute conductance, un gonflement osmotique de la matrice et une libération de facteurs mitochondriaux ayant la capacité de déclencher les étapes initiales de l'apoptose (cytochrome c, facteur induisant l'apoptose) : voir Gunter, T.E. et Pfeiffer, D.R., Mechanisms by which mitochondria transport calcium, *Am. J. Physiol.* (1990), 258, C755-C786 ; Hunter, D.R. et Haword, R.A., The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. III. Transitional Ca²⁺ release, *Arch. Biochem. Biophys.* (1979), 195, 468-477; Bratton, S.B. et Cohen, G.M., Apoptotic death sensor: an organelle's alter ego, *TRENDS* (2001), 22, 306-315.
- 25 Il devient alors particulièrement intéressant de trouver des composés qui empêcheraient ou diminueraient le gonflement des mitochondries en s'opposant à l'ouverture de ce

- 2 -

pore à haute conductance. Cette propriété qui peut être démontrée sur des mitochondries isolées peut apporter des bénéfices cliniques dans des indications thérapeutiques différentes de celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 01/26656, lesquelles consistent en des désordres génétiques ou fonctionnels mitochondriaux.

- 5 Le rapport entre le gonflement des mitochondries et certaines pathologies est notamment décrit dans les références suivantes :
- pour les maladies mitochondrielles d'origine génétique : Clostre, Mitochondries : découvertes physiopathologiques récentes et nouvelles perspectives thérapeutiques, *Ann. Pharm. Fr.* (2001), 59, 3-21 ;
 - 10 - pour le sepsis (choc septique) : Fink, Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis, *Crit. Care Clin.* (2001), 17, 219-237 ;
 - pour la cirrhose du foie : Tsukamoto et coll., Current concept in the pathogenesis of alcoholic liver injury, *FASEB J* (2001), 15(8) :1335-49 ;
 - 15 - pour la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux : Lewis et coll., Mitochondrial toxicity of antiviral drugs, *Nat. Med.*, 1(5), 417-22.

Le fait que les composés de formule générale (I) décrite ci-après empêchent le gonflement des mitochondries permet donc d'envisager leur utilisation notamment pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les myopathies, les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, l'hépatomégalie, la cytolysé hépatique, la cardiomyopathie hypertrophique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, le sepsis, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.

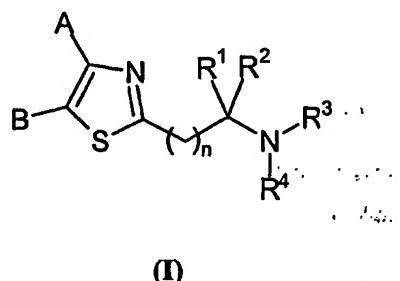
De préférence, les composés de formule générale (I) décrite ci-après seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, la cytolysé hépatique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, le sepsis, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.

- 3 -

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) décrite ci-après seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, la cytolysé hépatique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.

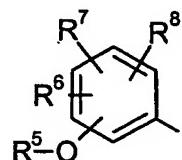
Tout particulièrement, les composés de formule générale (I) décrite ci-après seront utilisés pour préparer un médicament destiné t raiter la cirrhose du foie.

Selon l'invention, les composés de formule générale (I)



dans laquelle

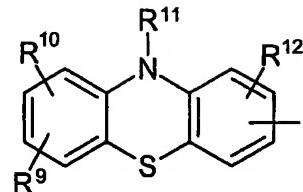
A représente un radical (A1)



dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

- 4 -

ou encore A représente un radical (A2)



(A2)

dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

5 B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n représente un entier de 0 à 5 ;

R¹ et R² représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

10 R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chaînons, hétérocycle dont les chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical alkyle ou alkoxy et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR¹⁵, -COOR¹⁵ ou -CONR¹⁶R¹⁷, R¹⁵ représentant un radical alkyle et R¹⁶ et R¹⁷ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

15 ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I)

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à protéger les mitochondries.

Par alkyle ou alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

- 5 -

De plus, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend par un radical éventuellement substitué un radical comportant un ou des substituants choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et des radicaux alkyle et alkoxy.

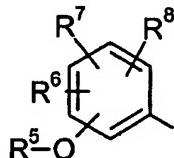
5 Par hétérocycle, on entend notamment les radicaux pipéridine, pipérazine, morpholine et thiomorpholine. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition
10 d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-tolènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de
15 potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Par ailleurs, certains des composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous la forme d'énanthiomères. La présente invention inclut les deux formes énanthiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "R,S". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les
20 formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énanthiomères et leurs mélanges sont représentés.

De préférence, les composés de l'invention seront tels qu'ils comportent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

25 • A représentant un radical (A1)



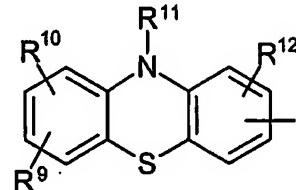
(A1)

dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle,

- 6 -

hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

ou encore A représentant un radical (A2)



(A2)

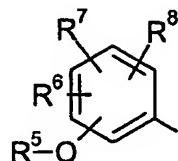
5 dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

- B représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- n représentant un entier de 0 à 3 ;
- 10 • R¹ et R² représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- R³ et R⁴ représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chaînons, hétérocycle dont les chainons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical méthyle ou méthoxy et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR¹⁵, -COOR¹⁵ ou -CONR¹⁶R¹⁷, R¹⁵ représentant un radical alkyle et R¹⁶ et R¹⁷ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- 7 -

Plus préférentiellement, les composés de l'invention seront tels qu'ils comportent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

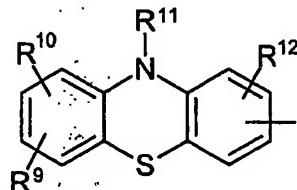
- A représentant un radical (A1)



(A1)

5 dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

- ou encore A représentant un radical (A2)



(A2)

10 dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

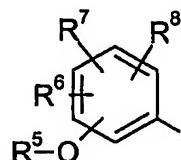
- B représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- n représentant un entier de 0 à 2 ;
- 15 • l'un de R¹ et R² représentant un atome d'hydrogène, l'autre représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;
- R³ et R⁴ représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 6 chainons comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes, hétérocycle dont les chainons

- 8 -

manquants sont choisis parmi $-\text{CHR}^{13}-$, $-\text{NR}^{14}-$, $-\text{O}-$ et $-\text{S}-$, R^{13} représentant un atome d'hydrogène, le groupe $-\text{OH}$ ou un radical méthyle et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

Encore plus préférentiellement, les composés de l'invention seront tels qu'ils 5 comportent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

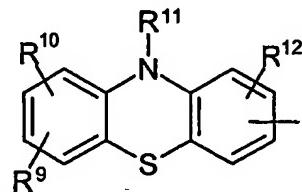
- A représentant un radical (A1)



(A1)

dans lequel R^5 représente un atome d'hydrogène, R^6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy, R^7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy et R^8 représente un atome 10 d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy,

ou encore A représentant un radical (A2)



(A2)

dans lequel R^9 et R^{10} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy, R^{11} représente un atome d'hydrogène et R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, 15 méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ;

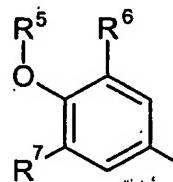
- B représentant un atome d'hydrogène ;
- n représentant un entier de 0 à 1 ;
- l'un de R^1 et R^2 représentant un atome d'hydrogène, l'autre représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et de préférence un radical alkyle linéaire ou

- 9 -

ramifié comptant de 1 à 3 atomes de carbone, en particulier un radical méthyle ou éthyle) ;

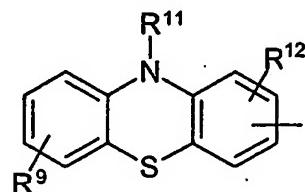
- R³ et R⁴ représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 6 chaînons comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes, hétérocycle dont les chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical méthyle et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

De façon particulièrement préférée, le radical (A1) sera un radical



- 10 dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et en particulier un atome d'hydrogène), R⁶ représente un radical alkyle (en particulier le radical iso-propyle ou tert-butyle et plus particulièrement le radical tert-butyle) et R⁷ représente un radical alkyle (en particulier le radical iso-propyle ou tert-butyle et plus particulièrement le radical tert-butyle).

- 15 De même, de façon particulièrement préférée, le radical (A2) sera un radical



- dans lequel R⁹ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou méthoxy (et en particulier un atome d'hydrogène), R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle (et en particulier un atome d'hydrogène) et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou méthoxy (et en particulier un atome d'hydrogène).

En outre :

- on préférera tout particulièrement les cas où n représente 0 ;
- la variante de l'invention selon laquelle A représente un radical (A1) sera généralement préférée par rapport à celle selon laquelle A représente un radical (A2) ;
- 5 - on préférera les cas où R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à ceux dans lesquels R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle ;
- lorsque R³ ou R⁴ représentera un radical alkyle, il s'agira de préférence d'un radical alkyle comptant de 1 à 3 atomes de carbone, et en particulier d'un radical méthyle ou 10 éthyle (tout particulièrement d'un radical méthyle) ;
- lorsque R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle, cet hétérocycle sera de préférence un radical pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle (et plus préférentiellement un radical pipérazinyle) ou, encore un radical pipéridinyle substitué (de préférence en position 3 ou 4) par un radical hydroxy ;
- 15 - lorsque R⁶, R⁷ ou R⁸ représentera un radical alkyle, il s'agira de préférence d'un radical alkyle comptant de 3 à 6 atomes de carbone, et en particulier d'un radical *tert*-butyle ou *iso*-propyle.

En particulier, les composés suivants peuvent être utilisés selon l'invention:

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 20 - N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine ;
- 2,6-ditert-butyl-4-{2-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*tert*-butyl)phénol ;
- 2,6-ditert-butyl-4-{2-[1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 25 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la 30 cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

- 11 -

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge 10 et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

15 La préparation des composés de formule générale (I) selon la présente invention est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/26656.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes 20 les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Les composés suivants :

- chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine (composé 1),
- 5 - chlorhydrate de N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine (composé 2),
- chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{2-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol (composé 3),
- 10 - chlorhydrate de 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(*tert*-butyl)phénol (composé 4) et
- chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{2-[1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol (composé 5)

ont été soumis au test d'étude du gonflement de mitochondries isolées de foie de rat comme décrit ci-après.

- 15 Tous les composés mentionnés ci-dessus ont été décrits dans la demande PCT WO 01/26656 ou sont accessibles par des méthodes de synthèse analogues à celles décrites dans ce document.

Principe du test

- Le test consiste à mesurer l'interaction des composés vis-à-vis du gonflement de mitochondries isolées de foie de rat, mesuré par absorbance spectrophotométrique. Le gonflement des mitochondries isolées de foie est utilisé comme un indicateur de la modification de la perméabilité de transition et peut être induit par différents agents: le *tert*-butylhydroperoxyde (t-BH); l'ion méthyl phényl pyridinium (MPP^+) et le dihydrogénophosphate de potassium (Pi) en présence de calcium (Ca^{2+}).
20 Le t-BH est métabolisé par la glutathione peroxydase système, épuisant le pouvoir réducteur de la mitochondrie représenté par le NAD(P)H et le glutathione (GSH) et conduisant à l'oxydation des groupements SH.
Le MPP^+ est un inhibiteur du complexe I de la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie provoquant une génération de radicaux libres, une diminution du potentiel
25 de membrane facilitant l'ouverture du pore de transition et l'extrusion du cytochrome c.
30

Le Pi déclenche la perméabilité de transition en diminuant la concentration d'ADP de la matrice, en stimulant la peroxydation lipidique et la production de radicaux libres mitochondriaux.

Préparation des mitochondries de foie de rat

- 5 Le foie de rat Sprague-Dawley de 240-260 g, mis à jeun la veille, (Charles River, France) est prélevé, pesé, émincé dans 50 ml de tampon d'extraction (225 mM de mannitol; 75 mM de sucrose; 0,2 mM d'EDTA; 5 mM de TRIS-HCl, pH 7,4 à 4°C) et homogénéisé selon le protocole décrit par Johnson et Lardy (*Isolation of liver and kidney mitochondria, Methods Enzymol.* (1967), 10, 94-96) et Holtzman et coll. (*Effects 10 of osmolar changes on isolated mitochondria of brain and liver, J. Neurochem.* (1978), 30, 1409-1419) à l'aide d'un homogénéiseur de verre (5 allers/retours). L'homogénat est centrifugé pendant 5 minutes à 1 085 g. Le surnageant résultant est centrifugé à 17 000 g. pendant 10 minutes. Puis le culot est repris dans 12,5 ml de tampon d'extraction par agitation douce à l'aide d'une tige de verre, puis la suspension est 15 centrifugée à 17 000 g pendant 10 minutes. Le culot obtenu est remis en suspension dans 1 ml de tampon d'extraction à 4 °C. La concentration en protéines mitochondrielles (68,48 ± 1,17 mg/ml) est déterminée par la méthode de Lowry (*Protein measurement with the folin phenol reagent, J Biol.Chem.*, 93, 1951 : 265-275). La suspension mitochondriale est conservée dans la glace et utilisée dans les 3 heures.

20 *Mesure du gonflement des mitochondries de foie de rat*

La quantification du gonflement des mitochondries est effectuée en mesurant à l'aide d'un spectrophotomètre (Shimadzu UV-2401PC) la dispersion de la lumière à 540 nm. Les mitochondries (concentration finale de 0,5 mg protéines/ml pour l'induction du gonflement par le Pi où 1 mg/ml pour le t-BH et le MPP+) sont incubées dans 3,6 ml de 25 tampon contenant :

- lorsque l'agent inducteur est t-BH : 225 mM de mannitol, 75 mM de sucrose, 3 mM d'HEPES, 5 mM de succinate, et 0,5 nmoles de roténone / mg de protéines, pH 7,4, à 25 °C ;
- lorsque l'agent inducteur est MPP+ : 225 mM de mannitol, 75 mM de sucrose, 30 5 mM de HEPES, 5 mM/0,5 mM de glutamate/malate, pH 7,4, à 25 °C ;
- lorsque l'agent inducteur est Pi : 150 mM de sucrose, 65 mM de KCl, 2,5 mM de succinate, 5 µM de roténone et 10 mM d'HEPES – KOH, pH 7,4, à 30 °C.

Un volume de 1,8 ml de la suspension correspondante est introduite dans la cuvette de mesure du spectrophotomètre ainsi que dans la cuvette dite de référence en présence des 35 composés à tester. La mesure de variation d'absorbance (ΔA_{540}) des deux cuvettes est effectuée en parallèle.

Induction du gonflement des mitochondries de foie de rat

Lorsque l'agent inducteur est t-BH : après 2 min d'incubation à 25 °C, 70 nmoles de CaCl₂ sont ajoutées et 2 minutes plus tard, 200 µM de t-BH sont introduits dans la cuvette de mesure [méthode modifiée de Broekemeir et Pfeiffer (Cyclosporin A is a potent inhibitor of the inner membrane permeability transition in liver mitochondria, *J. Biol. Chem.* (1989), 264, 7826-7830)].

Lorsque l'agent inducteur est MPP+ : après 5 min d'incubation à 25 °C, 1 mM de MPP+ et 50 µM de Ca²⁺ sont introduits dans la cuvette de mesure suivis 2 min plus tard par 300 µM de Pi [méthode modifiée de Cassarino et coll. (The parkinsonian neurotoxin MPP+ opens the mitochondrial permeability transition pore and releases cytochrome c in isolated mitochondria via an oxidative mechanism, *Biochim. Biophys. Acta* (1999), 1453, 49-62)].

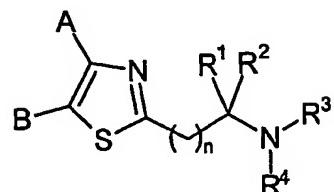
Lorsque l'agent inducteur est Pi : après 1 min d'incubation à 30 °C, 10 µM de CaCl₂ sont introduits dans les deux cuvettes. Cinq minutes plus tard, le gonflement est déclenché par l'introduction de 4 mM de dihydrogénophosphate de potassium dans la cuvette de mesure uniquement [méthode modifiée de Kowaltowski et coll. (Effect of inorganic phosphate concentration on the nature of inner mitochondrial membrane alterations mediated by Ca²⁺ ions. A proposed model for phosphate-stimulated lipid peroxidation, *J. Biol. Chem.* (1996), 271, 2929-2934) et Elimadi et coll. (Trimetazidine counteracts the hepatic injury associated with ischemia - reperfusion by preserving mitochondrial function, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1998), 286, 23-28)].

Analyse des données

La vitesse de diminution de l'absorbance A₅₄₀ est proportionnelle à la vitesse de recrutement des mitochondries en phase de modification de perméabilité de transition. 25 Cette vitesse est exprimée par le ΔA₅₄₀/min/mg protéine, calculée à partir de la tangente de la partie la plus pentue de l'absorbance en fonction du temps (UV-2101/3101PC Optional Kinetics Software). L'efficacité des produits, dont les effets sont testés deux à trois fois, est estimée par leur aptitude à diminuer de manière significative la vitesse de recrutement des mitochondries en phase de modification de perméabilité. Les 30 comparaisons sont effectuées en utilisant une analyse de variance. Une valeur de p < 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

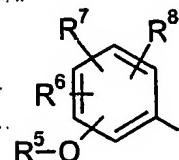
Résultats

Les composés 1 à 5 cités ci-dessus ont, à une concentration égale ou inférieure à 25 µM, significativement diminué la vitesse de recrutement des mitochondries en phase de 35 modification de perméabilité induite soit par le tBH, le MPP+ ou le Pi.

Revendications**1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)**

sous forme de mélange racémique, d'énanthiomère ou de toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

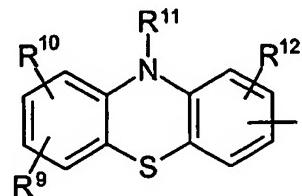
- 5 A représente un radical (A1)



(A1)

dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

- 10 ou encore A représente un radical (A2)



(A2)

- 16 -

dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

5 n représente un entier de 0 à 5 ;

R¹ et R² représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

10 R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chaînons, hétérocycle dont les 15 chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical alkyle ou alkoxy et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR¹⁵, -COOR¹⁵ ou -CONR¹⁶R¹⁷, R¹⁵ représentant un radical alkyle et R¹⁶ et R¹⁷ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

étant entendu qu'un radical alkyle ou alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, est linéaire ou ramifié et compte de 1 à 6 atomes de carbone et qu'un radical cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, compte de 3 à 7 atomes de carbone ;

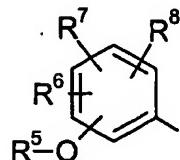
20 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I)

pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les myopathies, les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, l'hépatomégalie, la cytolysé hépatique, la cardiomyopathie hypertrophique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le 25 syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, le sepsis, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.

- 17 -

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que :

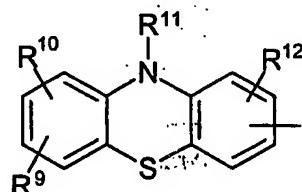
- A représente un radical (A1)



(A1)

dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

ou encore A représentant un radical (A2)



(A2)

dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

- B représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- n représente un entier de 0 à 3 ;
- R¹ et R² représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes et de 5 à 7 chaînons, hétérocycle dont les chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant

- 18 -

un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical méthyle ou méthoxy et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR¹⁵, -COOR¹⁵ ou -CONR¹⁶R¹⁷, R¹⁵ représentant un radical alkyle et R¹⁶ et R¹⁷ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

5 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que :

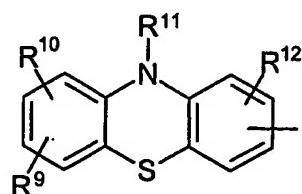
- A représente un radical (A1)



(A1)

10 dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, hydroxy ou alkoxy,

ou encore A représente un radical (A2)



(A2)

15 dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy ;

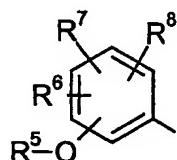
- B représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- n représente un entier de 0 à 2 ;
- l'un de R¹ et R² représente un atome d'hydrogène, l'autre représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

- 19 -

- R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 6 chaînons comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes, hétérocycle dont les chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical méthyle et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que :

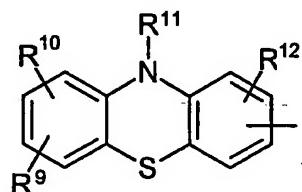
- A représente un radical (A1)



(A1)

dans lequel R⁵ représente un atome d'hydrogène, R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy, R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy et R⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy ;

ou encore A représente un radical (A2)



(A2)

dans lequel R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy, R¹¹ représente un atome d'hydrogène et R¹² représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ;

- B représente un atome d'hydrogène ;
- n représente un entier de 0 à 1 ;

- 20 -

- l'un de R¹ et R² représente un atome d'hydrogène, l'autre représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et de préférence un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 3 atomes de carbone, en particulier un radical méthyle ou éthyle) ;
- 5 • R³ et R⁴ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R³ et R⁴ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle à 6 chaînons comptant en tout de 1 à 2 hétéroatomes, hétérocycle dont les chaînons manquants sont choisis parmi -CHR¹³-, -NR¹⁴-, -O- et -S-, R¹³ représentant un atome d'hydrogène, le groupe -OH ou un radical méthyle et R¹⁴ représentant un atome 10 d'hydrogène ou un radical alkyle.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que n représente 0.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que A représente un radical (A1).

7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'un des composés suivants est utilisé :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine ;
- 2,6-ditert-butyl-4-{2-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 20 - 2,6-ditert-butyl-4-{2-[1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, la cytolysé hépatique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, le sepsis, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.

- 21 -

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter une maladie / un désordre choisi parmi les maladies / désordres suivants : les amyopathies, les ptosis, l'atrophie optique, la rétinite pigmentaire, la surdité, la cytolysé hépatique, l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, le
5 syndrome de Kearns Sayre, le syndrome de Leigh, le syndrome de Leber, le syndrome Narp, les syndromes MELAs, le syndrome de Pearson, la cirrhose du foie, et la toxicité cardiaque, rénale ou hépatique induite par des agents médicamenteux.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter la cirrhose du foie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 02/02660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/426 A61K31/427 A61P43/00 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 54729 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 September 2000 (2000-09-21) page 1 page 189 ---	
X	FR 2 800 615 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 11 May 2001 (2001-05-11) page 1, line 18 -page 2, line 5 page 9, line 17 - line 28 ---	1-6,8-10
X	US 6 262 069 B1 (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ET AL) 17 July 2001 (2001-07-17) column 1, line 35 - line 55 example 87 ---	1-6,8-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2002

Date of mailing of the international search report

02/12/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
PCT/FR 02/02660	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 364 862 A (SPADA ALFRED P ET AL) 15 November 1994 (1994-11-15) column 1, line 5 - line 36 examples 16,19; table 1 ---	1-6
Y	FR 2 764 889 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 24 December 1998 (1998-12-24) page 1, line 17 -page 2, line 13 example 16 ---	1-6,8-10
Y	EP 0 397 365 A (PFIZER) 14 November 1990 (1990-11-14) page 3, line 1 - line 24 page 1, paragraph 1 ---	1-6,8-10
A	WO 00 76971 A (JONES STUART DONALD ;LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN ()) 21 December 2000 (2000-12-21) page 116; example 143 page 1 ---	1-10
A	WO 01 26656 A (LIBERATORE ANNE MARIE ;THURIEAU CHRISTOPHE (FR); BIGG DENNIS (FR);) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application the whole document ---	
A	WYATT, P. G. ET AL: "Structure-activity relationship investigations of a potent and selective benzodiazepine oxytocin antagonist" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(10), 1301-1305, XP001066283 page 1301 tables 3,4G -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l PCT/FR	Application No 02/02660
-----------------	----------------------------

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0054729	A 21-09-2000		AU 3512500 A BG 105843 A BR 0008937 A CN 1344160 T CZ 20013254 A3 EP 1175213 A2 HU 0201787 A2 LT 2001087 A ,B LV 12752 A NO 20014407 A TR 200102780 T2 WO 0054729 A2	04-10-2000 31-05-2002 24-09-2002 10-04-2002 12-06-2002 30-01-2002 28-09-2002 25-04-2002 20-11-2001 08-11-2001 21-08-2002 21-09-2000
FR 2800615	A 11-05-2001		FR 2800615 A1 AU 1287001 A EP 1233786 A2 WO 0132216 A2	11-05-2001 14-05-2001 28-08-2002 10-05-2001
US 6262069	B1 17-07-2001		AU 8875398 A AU 8875798 A EP 1012166 A1 EP 1009758 A1 WO 9911657 A1 WO 9911658 A1 US 2002040144 A1 US 2002055522 A1	22-03-1999 22-03-1999 28-06-2000 21-06-2000 11-03-1999 11-03-1999 04-04-2002 09-05-2002
US 5364862	A 15-11-1994		US 5561134 A US 5736554 A US 5652366 A AT 147074 T AU 654507 B2 AU 8726691 A CA 2092305 A1 DE 69123974 D1 DE 69123974 T2 DK 550631 T3 EP 0550631 A1 ES 2095960 T3 GR 3022207 T3 HK 1002031 A1 JP 2505085 B2 MX 9203771 A1 SG 80526 A1 WO 9205177 A1 US 5217982 A	01-10-1996 07-04-1998 29-07-1997 15-01-1997 10-11-1994 15-04-1992 26-03-1992 13-02-1997 07-05-1997 20-01-1997 14-07-1993 01-03-1997 30-04-1997 24-07-1998 05-06-1996 01-09-1992 22-05-2001 02-04-1992 08-06-1993
FR 2764889	A 24-12-1998		FR 2764889 A1 AU 737964 B2 AU 8218998 A BR 9810197 A CN 1264385 T EP 0991654 A1 WO 9858934 A1 HU 0002425 A2 JP 2002507965 T NO 996208 A NZ 501656 A	24-12-1998 06-09-2001 04-01-1999 08-08-2000 23-08-2000 12-04-2000 30-12-1998 28-11-2001 12-03-2002 15-02-2000 21-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/FR 02/02660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2764889	A	PL	337499 A1	28-08-2000
		SK	179699 A3	16-05-2000
		TR	9903175 T2	21-04-2000
		TW	422842 B	21-02-2001
		US	6335445 B1	01-01-2002
		US	2002007062 A1	17-01-2002
		US	2002045753 A1	18-04-2002
		US	2002042511 A1	11-04-2002
		ZA	9805392 A	20-01-1999
EP 0397365	A	14-11-1990	US 4914207 A	03-04-1990
			AT 102197 T	15-03-1994
			CA 2016181 A1	09-11-1990
			DE 69006907 D1	07-04-1994
			DE 69006907 T2	09-06-1994
			DK 397365 T3	24-05-1994
			EP 0397365 A1	14-11-1990
			ES 2062354 T3	16-12-1994
			FI 94639 B	30-06-1995
			IE 62936 B1	08-03-1995
			JP 1958887 C	10-08-1995
			JP 3002180 A	08-01-1991
			JP 6092404 B	16-11-1994
WO 0076971	A	21-12-2000	AU 5413600 A	02-01-2001
			AU 5414000 A	02-01-2001
			AU 5546000 A	02-01-2001
			EP 1192135 A2	03-04-2002
			EP 1192132 A2	03-04-2002
			WO 0077027 A2	21-12-2000
			WO 0076970 A2	21-12-2000
			WO 0076971 A2	21-12-2000
			US 2002055522 A1	09-05-2002
WO 0126656	A	19-04-2001	FR 2799461 A1	13-04-2001
			FR 2812546 A1	08-02-2002
			AU 7796500 A	23-04-2001
			BR 0014649 A	18-06-2002
			EP 1223933 A2	24-07-2002
			EP 1228760 A2	07-08-2002
			WO 0126656 A2	19-04-2001
			NO 20021689 A	30-05-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der	Internationale No
PCT/FR	02/02660

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/426 A61K31/427 A61P43/00 A61P27/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00 54729 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 septembre 2000 (2000-09-21) page 1 page 189 ---	
X	FR 2 800 615 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 11 mai 2001 (2001-05-11) page 1, ligne 18 -page 2, ligne 5 page 9, ligne 17 - ligne 28 ---	1-6,8-10
X	US 6 262 069 B1 (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ET AL) 17 juillet 2001 (2001-07-17) colonne 1, ligne 35 - ligne 55 exemple 87 ---	1-6,8-10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant élever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constitutifs la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 novembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/12/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonzano, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No
PCT/FR 02/02660

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 364 862 A (SPADA ALFRED P ET AL) 15 novembre 1994 (1994-11-15) colonne 1, ligne 5 - ligne 36 exemples 16,19; tableau 1 ---	1-6
Y	FR 2 764 889 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 24 décembre 1998 (1998-12-24) page 1, ligne 17 -page 2, ligne 13 exemple 16 ---	1-6,8-10
Y	EP 0 397 365 A (PFIZER) 14 novembre 1990 (1990-11-14) page 3, ligne 1 - ligne 24 page 1, alinéa 1 ---	1-6,8-10
A	WO 00 76971 A (JONES STUART DONALD ;LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN ()) 21 décembre 2000 (2000-12-21) page 116; exemple 143 page 1 ---	1-10
A	WO 01 26656 A (LIBERATORE ANNE MARIE ;THURIEAU CHRISTOPHE (FR); BIGG DENNIS (FR);) 19 avril 2001 (2001-04-19) cité dans la demande le document en entier ---	
A	WYATT, P. G. ET AL: "Structure-activity relationship investigations of a potent and selective benzodiazepine oxytocin antagonist" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(10), 1301-1305, XP001066283 page 1301 tableaux 3,4G -----	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Internationale No

PCT/FR 02/02660

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0054729	A	21-09-2000	AU 3512500 A BG 105843 A BR 0008937 A CN 1344160 T CZ 20013254 A3 EP 1175213 A2 HU 0201787 A2 LT 2001087 A ,B LV 12752 A NO 20014407 A TR 200102780 T2 WO 0054729 A2	04-10-2000 31-05-2002 24-09-2002 10-04-2002 12-06-2002 30-01-2002 28-09-2002 25-04-2002 20-11-2001 08-11-2001 21-08-2002 21-09-2000
FR 2800615	A	11-05-2001	FR 2800615 A1 AU 1287001 A EP 1233786 A2 WO 0132216 A2	11-05-2001 14-05-2001 28-08-2002 10-05-2001
US 6262069	B1	17-07-2001	AU 8875398 A AU 8875798 A EP 1012166 A1 EP 1009758 A1 WO 9911657 A1 WO 9911658 A1 US 2002040144 A1 US 2002055522 A1	22-03-1999 22-03-1999 28-06-2000 21-06-2000 11-03-1999 11-03-1999 04-04-2002 09-05-2002
US 5364862	A	15-11-1994	US 5561134 A US 5736554 A US 5652366 A AT 147074 T AU 654507 B2 AU 8726691 A CA 2092305 A1 DE 69123974 D1 DE 69123974 T2 DK 550631 T3 EP 0550631 A1 ES 2095960 T3 GR 3022207 T3 HK 1002031 A1 JP 2505085 B2 MX 9203771 A1 SG 80526 A1 WO 9205177 A1 US 5217982 A	01-10-1996 07-04-1998 29-07-1997 15-01-1997 10-11-1994 15-04-1992 26-03-1992 13-02-1997 07-05-1997 20-01-1997 14-07-1993 01-03-1997 30-04-1997 24-07-1998 05-06-1996 01-09-1992 22-05-2001 02-04-1992 08-06-1993
FR 2764889	A	24-12-1998	FR 2764889 A1 AU 737964 B2 AU 8218998 A BR 9810197 A CN 1264385 T EP 0991654 A1 WO 9858934 A1 HU 0002425 A2 JP 2002507965 T NO 996208 A NZ 501656 A	24-12-1998 06-09-2001 04-01-1999 08-08-2000 23-08-2000 12-04-2000 30-12-1998 28-11-2001 12-03-2002 15-02-2000 21-12-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der	Internationale No
PCT/FR	02/02660

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2764889	A	PL 337499 A1 SK 179699 A3 TR 9903175 T2 TW 422842 B US 6335445 B1 US 2002007062 A1 US 2002045753 A1 US 2002042511 A1 ZA 9805392 A	28-08-2000 16-05-2000 21-04-2000 21-02-2001 01-01-2002 17-01-2002 18-04-2002 11-04-2002 20-01-1999
EP 0397365	A 14-11-1990	US 4914207 A AT 102197 T CA 2016181 A1 DE 69006907 D1 DE 69006907 T2 DK 397365 T3 EP 0397365 A1 ES 2062354 T3 FI 94639 B IE 62936 B1 JP 1958887 C JP 3002180 A JP 6092404 B	03-04-1990 15-03-1994 09-11-1990 07-04-1994 09-06-1994 24-05-1994 14-11-1990 16-12-1994 30-06-1995 08-03-1995 10-08-1995 08-01-1991 16-11-1994
WO 0076971	A 21-12-2000	AU 5413600 A AU 5414000 A AU 5546000 A EP 1192135 A2 EP 1192132 A2 WO 0077027 A2 WO 0076970 A2 WO 0076971 A2 US 2002055522 A1	02-01-2001 02-01-2001 02-01-2001 03-04-2002 03-04-2002 21-12-2000 21-12-2000 21-12-2000 09-05-2002
WO 0126656	A 19-04-2001	FR 2799461 A1 FR 2812546 A1 AU 7796500 A BR 0014649 A EP 1223933 A2 EP 1228760 A2 WO 0126656 A2 NO 20021689 A	13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 18-06-2002 24-07-2002 07-08-2002 19-04-2001 30-05-2002